

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 日本循環器学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)</p>
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 2 要望中)</p>
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名) アセチルコリン塩化物 0.1g</p>
	<p>販売名 オビソート注射用 0.1 g</p>
	<p>会社名 第一三共株式会社</p>
	<p>国内関連学会 (選定理由) アセチルコリンを用いた冠攣縮誘発負荷試験を施行する循環器専門医が多く所属している学会である。</p>
<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。) 冠攣縮性狭心症が疑われる患者に対し、診断を確定するために施行する冠攣縮薬物誘発負荷試験時の冠動脈内投与。</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>冠攣縮薬物誘発負荷試験時に、左冠動脈内には生理食塩水に溶解したアセチルコリン 20、50、100 μg の各量を 20 秒間で注入する。右冠動脈内には生理食塩水に溶解したアセチルコリン 20、50 μg の各量を 20 秒間で注入する。 (文献 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7)</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 <u>20,000 人/年</u> <推定方法> 2013 年 1 年間の主要循環器施設の統計結果による。</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) <効能・効果> 麻酔後の腸管麻痺、消化管機能低下のみられる急性胃拡張、円形脱毛症 <用法・用量> ○麻酔後の腸管麻痺、消化管機能低下のみられる急性胃拡張には、アセチルコリン塩化物として、通常成人 1 回 0.1g (1 アンプル) を 1～2 mL の注射用水に使用のたびごとに溶解し、1 日 1～2 回皮下又は筋肉内に注射する。 ○円形脱毛症には、アセチルコリン塩化物として、通常成人 1 回 0.1g (1 アンプル) を 5 mL の注射用水に使用のたびごとに溶解し、局所皮内の数か所に毎週 1 回ずつ注射する。</p>	
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 冠攣縮発作は、適切な内科治療が施されないと突然死をきたす可能性があるため、当該疾患の診断を確定するため、アセチルコリンによる薬物誘発負荷試験が有用となる。</p> <p>2. 医療上の有用性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p>	

	<p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医 <input type="checkbox"/>療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると 考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>アセチルコリンによる薬物誘発負荷試験は、日本人に多い冠攣縮 性狭心症を診断する有用な試験であり、当試験の代替試験はない。</p>
備考	特に無し

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か 国での承認 状況 (該当国にチ ャックし、該 当国の承認内 容を記載す る。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
米国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	

欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	ガイドライン名	International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina 文献 8
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	冠攣縮性狭心症が疑われる患者における冠攣縮の誘発。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	詳細な用法、用量に関しては記載無し。
		ガイドラインの根拠論文	文献 9 を参照。0.362, 3.62, 36.2 μg のアセチルコリンを段階的に 3 分間で投与する。
		備考	
	英国	ガイドライン名	Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology 文献 10
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	冠攣縮性狭心症が疑われる患者における冠攣縮の誘発。Class IIa (エビデンスレベル B) であり、有用性が示されている。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	詳細な用法、用量に関しては記載無し。
		ガイドラインの根拠論文	文献 11 を参照。左冠動脈内には 2, 20, 100, 200 μg のアセチルコリンを段階的に 3 分間で投与する。右冠動脈内には 80 μg を投与する。
		備考	
	独国	ガイドライン名	Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology 文献 10
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	冠攣縮性狭心症が疑われる患者における冠攣縮の誘発。Class IIa (エビデンスレベル B) であり、有用性が示されている。
		用法・用量	詳細な用法、用量に関しては記載無し。

		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	文献 11 を参照。左冠動脈内には 2,20,100,200 μ g のアセチルコリンを段階的に 3 分間で投与する。右冠動脈内には 80 μ g を投与する。
		備考	
	仏国	ガイドライン名	Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology 文献 10
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	冠攣縮性狭心症が疑われる患者における冠攣縮の誘発。Class IIa (エビデンスレベル B) であり、有用性が示されている。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	詳細な用法、用量に関しては記載無し。
		ガイドラインの根拠論文	文献 12 を参照。冠動脈インターベンション後の非閉塞性冠動脈疾患患者における血管反応性の評価。左冠動脈内に 2.16,21.6,108 μ g のアセチルコリンを段階的に 3 分間で投与する。
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina 文献 8
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	冠攣縮性狭心症が疑われる患者における冠攣縮の誘発。
		用法・用量	詳細な用法、用量に関しては記載無し。

	(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	文献 12 を参照。左冠動脈内に 2.16, 21.6, 108 μ g のアセチルコリンを段階的に 3 分間で投与する。
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 該当無し

<海外における臨床試験等>

1) 該当無し

<日本における臨床試験等※>

1) 該当無し

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. **Circ J.** 74:1745-1762, 2010. (文献 2)

2) JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2013): digest version. **Circ J.** 78:2779-2801, 2014. (文献 4)

上記 2 文献は、日本循環器学会が作成した冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドラインであり、ダイジェスト版の英訳版である。冠攣縮性狭心症の診療ガイドラインとしては世界で唯一のものであり、欧米でのエビデンスも含めた世界共通のガイドラインである。その中にアセチルコリンによる冠攣縮薬物誘発負荷試験の概要が示されている。プロトコルとしては、左冠動脈内には生理食塩水に溶解したアセチルコリン 20、50、100 μ g の各量を約 20 秒間で注入する。また、右冠動脈内には、同様にアセチルコリン 20、50 μ g の各量を約 20 秒間で注入する。現在までの臨床的検討により、アセチルコリンによる冠攣縮薬物誘発負荷試験の有効性と安全性は確立されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) 1) Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine 9th Ed. Zipes, Libby, Bonow, Braunwald; Elsevier Saunders 添付資料(文献 13)を参照

世界的に有名な、代表的な循環器領域の教科書である。このテキストには、アセチルコリンの冠動脈内投与も記載されており、日本のガイドラインの記載に類似するものである。具体的には、10、25、50、100 μ gのアセチルコリンを段階的に投与し、冠攣縮の有無を確認し、各々の段階投与は5分間隔で行うことが記載されている。

<日本における教科書等>

1) 朝倉書店「内科学」 添付資料(文献14)を参照

日本の代表的な内科学の教科書である。冠攣縮性狭心症の侵襲的診断法としてアセチルコリン負荷試験が記載されている。投与方法に関する詳細は記載されていない。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 該当無し

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン (**Circ J**.2008;72(Suppl.IV): 1195 -1252) (文献1)
 - 2) JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. **Circ J**. 74:1745-62, 2010. (文献2)
 - 3) 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン (2013年改訂版)日本循環器学会ホームページ掲載のみ(文献3)
 - 4) JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2013): digest version. **Circ J**. 78:2779-2801, 2014. (文献4)
3. (2) の項でも記述しているように、日本循環器学会が作成した冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドラインであり、1) 2) は初版、3) 4) は改訂版の日本語版、英訳版である。冠攣縮性狭心症の診療ガイドラインとしては世界で唯一のものであり、欧米でのエビデンスも含めたガイドラインである。その中にアセチルコリンによる冠攣縮薬物誘発負荷試験の概要が示されている。プロトコルも前述したとおりである。左冠動脈内には生理食塩水に溶解したアセチルコリン 20、50、100 μ gの各量を約20秒間で注入する。また、右冠動脈内には、同様にアセチルコリン 20、50 μ gの各量を約20秒間で注入する。現在までの臨床的検討により、アセチルコリンによる冠攣縮薬物誘発負荷試験の有効性と安全性は確立されている。

Ⅲ－③－24

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 2013年1年間の主要循環器施設の統計結果によると、冠攣縮薬物誘発負荷試験は約20,000例程度なされている。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 安静時胸痛を有し、当疾患が疑われる患者に対し、発作時心電図のみで診断確定に至る率が低い（約20%程度）ことから、冠攣縮性狭心症が疑われる患者に対して診断を確定するために、アセチルコリンによる冠攣縮薬物誘発負荷試験は有用な検査である。冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン（文献1, 2, 3, 4）では、有用な診断法（クラスI）として表記されている。当疾患は、日本人に多くみられる疾患であり、診断確定、内服治療の重要性から診療ガイドラインが制定されるに至っており、当ガイドラインは、日本だけでなく、世界でも用いられるようになっている。現時点までに欧米でのガイドラインの作成はなされていないが、世界的に有名な循環器領域のテキストである **Braunwald's Heart Disease** にも、下記に示した用法、用量での投与法が示されている。以上より、日本のガイドラインに記載されている負荷診断法は、日本のみならず、世界的にも広く受け入れられている診断法と考える。

<要望用法・用量について>

1) 左冠動脈内には生理食塩水に溶解したアセチルコリン 20、50、100 μ g の各量を 20 秒間で注入する。右冠動脈内には生理食塩水に溶解したアセチルコリン 20、50 μ g の各量を 20 秒間で注入する。現在までの臨床的検討により、アセチルコリンによる冠攣縮薬物誘発負荷試験の有効性と安全性は確立されている。（文献5）では、日本の循環器関連68施設からなる冠攣縮研究会からの研究論文が公表されているが、日本全国の冠攣縮性狭心症（1244例）の診断におけるアセチルコリン負荷試験の有用性、安全性が示されている。負荷試験の際のアセチルコリンの投与量は（文献1-4）のガイドラインに沿った投与量、投与方法であり、当負荷試験自体による死亡例は無い。

（文献6）では、熊本大学単一施設での20年間1877例のアセチルコリン負荷試験のデータが示されており、当負荷試験の有用性、安全性、そして、誘発される冠攣縮の特徴が報告されている。負荷試験の際のアセチルコリンの投与量は（文献1-4）のガイドラインに沿った投与量であり、当負荷試験による死亡例は無い。

（文献8）は、2015年に掲載された冠攣縮性狭心症に関する国際共同研究グループ(COVADIS)が提唱した冠攣縮性狭心症の診断に関するガイドラインであり、その中に薬物誘発負荷試験としてのアセチルコリン負荷試験の有用性、安全性が記載されている。このガイドラインにより、冠攣縮性狭心症の診断のためのアセチルコリン負荷試験は確立されたと言える。

(文献 9) は米国での循環器専門施設で施行された非閉塞性冠動脈疾患 (冠攣縮性狭心症を含む) 患者 293 例に対する冠動脈の血管反応性を検討した臨床研究であり、その安全性が確認されている。検査の一つとして、アセチルコリン負荷による血管反応性が検討されており、0.362, 3.62, 36.2 μ g のアセチルコリンを段階的に 3 分間で投与する方法であるが安全な方法であったことが記載されている。

(文献 10) は、2006 年に欧州心臓病学会が発刊した安定狭心症の管理に関するガイドラインである。このガイドライン中に、冠攣縮性狭心症の診断における薬物誘発負荷試験としてのアセチルコリン負荷試験の有用性、安全性が記載されている。冠攣縮性狭心症の診断におけるアセチルコリン負荷試験は Class IIa (エビデンスレベル B) であり、有用であることが示されている。

(文献 11) は、主に、独国、英国の施設で検討されたアセチルコリン負荷試験の安全性を検討した臨床研究であり、連続 921 例での検討である。左冠動脈内には 2, 20, 100, 200 μ g のアセチルコリンを段階的に 3 分間で、右冠動脈内には 80 μ g が投与されている。負荷試験の際のアセチルコリンの投与量は本邦のガイドラインの 2 倍の最大投与量が用いられているが、当負荷試験による重篤な合併症は無かったと記載されている。

(文献 12) は、仏国、独国等を含ヨーロッパ諸国および豪州の循環器施設で、冠動脈インターベンションを受けた 343 例を対象に施行された臨床研究であり、アセチルコリン、アデノシン投与に対する冠動脈の血管反応性の変化を、カルシウム拮抗薬投与群、スタチン投与群、対照群で比較検討している。日本とは投与量、投与方法ともに異なるが、負荷試験自体による死亡例は無かったことが記載されている。

アセチルコリン負荷投与量の設定根拠については以下のエビデンス (文献 7) がある。熊本大学循環器内科で確立された当負荷試験におけるアセチルコリン投与量を設定した際の論文である。異型狭心症を対象とした検討にて、発作時の心電図より冠攣縮の発生が予測された 121 例中 112 例 (93%) において、162 枝の冠動脈中 144 枝 (89%) においてアセチルコリン投与により冠攣縮が誘発された (感度, 89~93%)。また、冠攣縮誘発には左右冠動脈とも 2/3 以上の例で 50-100 μ g のアセチルコリンを要した。一方、有意狭窄病変のない非定型的胸痛例を対象とした検討では、86 例中アセチルコリン 100 μ g までの投与により冠攣縮が誘発された例はなかった (特異度, 100%)。

以上の結果により、アセチルコリンの投与は最大 100 μ g までとした。

<臨床的位置づけについて>

1) 冠攣縮発作は、適切な内科治療が施されないと突然死をきたす可能性があるため、当該疾患の診断を確定するため、アセチルコリンによる薬物誘発負荷試験は有用な検査である。本邦では年間約 20,000 例に対し、アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発負荷試験が施行されていることより、一般循環器内科医の考えとしても、当該疾患の診断確定の際の有効かつ安全な負荷試験との認識

が強い。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発負荷試験は、冠攣縮性狭心症の侵襲的診断法として既に確立した検査法であり、日本循環器学会が作成している「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」にも記載されている。最近の統計結果によると、年間 20,000 例の薬物誘発負荷試験の実績があり、国内でも広く使用されている。上記の理由により、アセチルコリン負荷試験臨床試験の有用性、安全性を証明するための新たな臨床試験の必要性はないものと考ええる。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

1. 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン (Circ J.2008;72(Suppl.IV): 1195 -1252)
2. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. **Circ J.** 74:1745-62, 2010.
3. 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン (2013年改訂版)日本循環器学会ホームページ掲載のみ
4. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2013): digest version. **Circ J.** 78:2779-2801, 2014.
5. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H; Japanese Coronary Spasm Association. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. **Eur Heart J.** 2013;34:258-267.
6. Sato K, Kaikita K, Nakayama N, Horio E, Yoshimura H, Ono T, Ohba K, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Matsui K, Sugiyama S, Yamabe H, Ogawa H. Coronary Vasomotor Response to Intracoronary Acetylcholine Injection, Clinical Features, and Long-term Prognosis in 873 Consecutive Patients With Coronary Spasm: Analysis of a Single-Center Study Over 20 Years. **J Am Heart Assoc.** 2013;2:e000227.
7. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Goto K, Miyagi H, Ogawa H. Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of

- coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:883-888.
8. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2015 Aug 4. pii: ehv351.
 9. Wei J, Mehta PK, Johnson BD, Samuels B, Kar S, Anderson RD, Azarbal B, Petersen J, Sharaf B, Handberg E, Shufelt C, Kothawade K, Sopko G, Lerman A, Shaw L, Kelsey SF, Pepine CJ, Merz CN. Safety of coronary reactivity testing in women with no obstructive coronary artery disease: results from the NHLBI-sponsored WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:646–653.
 10. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006 27:1341-1381.
 11. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S, Hill S, Schäufele T, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation*. 2014;129:1723-1730.
 12. ENCORE Investigators. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease: the ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function). *Circulation*. 2003;107:422–428.
 13. Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine 9th Ed. Zipes, Libby, Bonow, Braunwald; Elsevier Saunders
 14. 朝倉書店「内科学」